



신종 식중독 병원체 E형 간염 바이러스의 현황

Current Status of Hepatitis E Virus, An Emerging Foodborne Pathogen

최 창 순*

Changsun Choi*

중앙대학교 식품영양학과

Department of Food and Nutrition, Chung-Ang University

I. 서론

I. E형 간염 바이러스(Hepatitis E virus, HEV)

일반적으로는 알려진 바와 같이 노로바이러스와 A형 간염 바이러스(Hepatitis A virus, HAV)가 바이러스성 식중독을 일으키는 대표적인 원인체이다. 그 밖에 Adenovirus, Sapovirus, Astrovirus, Rotavirus, Hepatitis E virus (HEV), Aichi virus, Coronavirus, Torovirus 등 식중독을 일으킬 수 있는 바이러스는 매우 다양하나 이러한 식중독 바이러스에 대한 인식은 매우 낮은 편이다. 국내 E형 간염 발생은 매우 드물었으며, 일부 발생한 사례의 경우도 동남아지역을 여행하고 온 여행자들에게 발생함으로써 그 중요성이 대두되지 않았다. 그러나 최근 해외여행을 하지 않고도 E형 간염이 발생한 사례가 있어 식품을 통한 전염 등이 의심되게 되었다(1-2). 일반적으로 개발도상국가에서 발생하는 후진국 질병으로 인식되어오던 E형 간염이 선진국에서도 발생빈도가 높아지고 있으며, 식품과

의 상관성이 제기되고 있어 식품 안전성 분야에서 E형 간염 바이러스의 중요성을 소개하고자 한다.

1983년 Balayan 등이 non-A, non-B hepatitis 환자 가검물로부터 최초로 분리한 HEV는 직경이 32-34 nm 정도인 매우 작은 입자 형태의 nonenveloped, positive-sense, single-stranded virus로써 7.2 kb의 직선형 RNA 유전자를 보유하는 것으로 확인되었다 (Fig 1)(3-4).

HEV가 최초에는 바이러스의 크기 및 유전자 구성

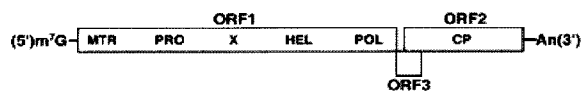


Fig 1. Schematic diagram of the HEV genome. The m7G cap and poly A are shown at the 5' and 3' terminus, respectively. The putative methyltransferase (MTR), protease (PRO), X (X), helicase (HEL), RNA-dependent RNA polymerase (POL) and capsid (CP) domains are indicated. [Rev. Med. Virol.13:145-154 (2003)]

Corresponding author: Changsun Choi
 Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Chung-Ang University
 72-1, Naeri, Daeduck-myun, Ansung, Kyounggi, 456-756, Korea
 Tel: +82-31-670-4589
 Fax: +82-31-676-8741
 email: cchoi@cau.ac.kr

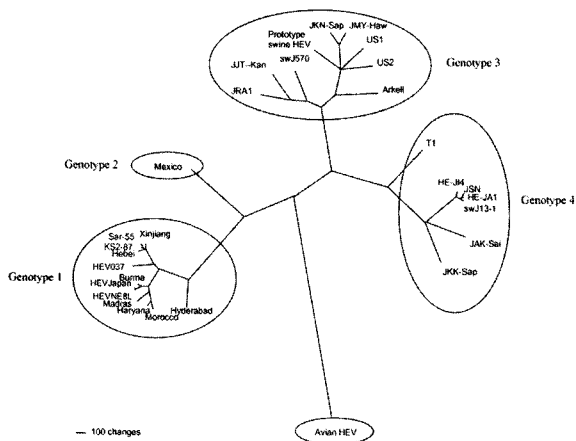


Fig 2. A phylogenetic tree based on the complete genomic sequences of 30 human, swine, and avian HEV strains. [Reference: Vet. Microbiol. 2009 in press]

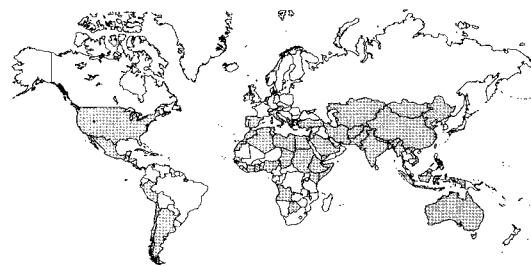


Fig 3. HEV endemic countries with serologic or clinical evidence. [Reference: Rev. Med. Virol. 13:145-154 (2003)]

때문에 *Caliciviridae*로 분류되었으며, 한때는 *Togaviridae*로 분류되기도 하였다. 그러나 2000년 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)는 HEV를 새롭게 family *Hepeviridae*, genus *Hepevirus*로 재분류한 바 있다. 현재까지 HEV의 혈청형은 두 종류가 알려져 있으며, 유전자 염기서열을 바탕으로 하여 4개의 유전자형으로 분류될 수 있다. E형 간염 바이러스의 유전형은 발생 지역 또는 발생 국가와 상당히 밀접한 상관관계가 있어 역학 조사를 할 때 중요한 의의를 가진다(Table 1 & Fig 2)(5).

E형 간염 바이러스는 fecal-oral route를 통하여 전파되는 non-A, non-B hepatitis의 주요한 병원체로써, 일반적으로 아시아, 북아프리카, 라틴아메리카 등지의

개발도상국에서 수인성 감염을 일으키는 것으로 알려져 왔다. 따라서 유럽, 호주, 미국 등과 같은 선진국에서는 감염이 거의 발생하지 않는 것으로 알려져 왔으나, 스페인, 프랑스, 그리스, 이탈리아, 오스트리아, 미국 등의 오수에서 E형 간염 바이러스가 분리되면서 이들 선진국들도 바이러스의 오염으로부터 자유롭지 않은 것으로 확인되고 있다(Fig 3)(5). E형 간염 바이러스의 전파는 주로 수인성이며, 특히 HEV의 발생이 토착화된 지역에서는 식품을 통한 경구감염이 의심되고 있다.

E형 간염 바이러스에 감염되면 약 2주간의 바이러스혈증(Viremia)을 보이며 주증상인 황달을 보인 후 39~112일 정도까지 임상증상을 나타내게 된다. 한 연구에 따르면 아이들의 경우 무증상 경과를 보이면서도 105일에서 110일 정도까지 바이러스 혈증을 나타내는 것으로 보고된 바도 있다. E형 간염에 걸리면 중증도의 담즙정체성 황달이 동반되면서 혈장빌리루빈 상승, 복부 통증, 식욕 부진, 간장 종대, 구토, 발열 등의 증상을 동반하게 되며 평균 40일 정도 이후에는 자가 회복하므로 치사율은 3%미만으로 매우 낮다. 그러나 임산부가 HEV에 감염되는 경우 치사율이 25%로 높아지므로 특히 노약자들의 주의를 필요로 한다.

Table 1. Geographical genotype of human HEV

Genotype	Geographic distribution
Genotype 1	Asia, North Africa
Genotype 2	Mexico, Central Africa
Genotype 3	North/South America, Europe, Japan, Pacific countries
Genotype 4	China, Japan, Taiwan, Vietnam

II. 식품과 E형 간염 바이러스

E형 간염은 오염된 물에 의한 감염이 가장 잘 알려져 있으므로 HEV 오염되지 않은 식수를 섭취하는 것



이 가장 중요하다. 따라서 HEV가 오염된 물로 세척한 식품 또는 가공한 식품의 경우 E형 간염의 발병원인이 될 수 있으며, HEV가 오염된 물에서 채취된 패류등을 부적절하게 조리하여 섭취하는 경우 감염을 일으킬 수 있다. Cacopardo 등은 Eastern Sicily에서 발생한 E형 간염이 오염된 패류를 섭취하여 발생하였다고 보고 한 바 있으며, Ishikawa 등은 HEV에 오염된 물로 제조한 한약을 섭취하고 E형 간염 감염 사례를 보고한 바 있다.

최근에는 사람이 아닌 돼지, 닭, 사슴 등과 같이 식용으로 사육되는 가축 또는 야생동물에서 E형 간염 바이러스가 검출되어 인수공통전염병으로서의 가능성이 논의되고 있다(6-8). 1997년 Meng 등은 돼지로부터 human HEV와 유사한 swine HEV를 분리하였으며, 이후 avian HEV의 존재 또한 확인하였다(8). 따라서 E형 간염 바이러스에 오염되거나 감염된 축산물의 경우 사람에게 감염을 일으킬 수 있는 식품안전상의 문제가 제기되었는데, 축산물 가공업자 또는 수의사 등과 같이 축산물을 자주 접하거나 이를 많이 섭취하는 사람들에게서 E형 간염 항체가 높은 비율로 조사되면서 이러한 우려를 뒷받침하기도 하였다.

육회 등을 즐기는 우리 식생활 문화와 비슷하게 일본도 생식 문화가 상당히 발달되어 있다. 2003년 일본에서는 야생돼지의 생간을 섭취한 일가족이 E형 간염 바이러스에 감염되는 사례가 보고되었다(6). 또한 사슴고기를 섭취한 사람에서도 E형 간염이 발생한 사례가 보고되면서 육류를 통한 감염이 가능한 것으로 알려지고 있다(7). 일본 질병 통계에 따르면 1999년부터 E형 간염 환자의 발생이 증가하는 것으로 집계되었다(Table 2). 일부 사례에서는 육류에 오염된 HEV를 생식한 경우에 급성 간염 증상을 일으키는 것이 확인됨으로써 수인성이 아닌 식품 오염이 중요한 발병원인으로 주목받고 있다.

III. 돼지 E형 간염(Swine hepatitis E virus, swine HEV)

1990년 Balayan 등은 아시아에서 분리된 사람 HEV를 돼지에 실험감염 시킬 수 있음을 최초로 보고

Table 2. Hepatitis E cases in Japan by suspected region of infection, 1999-2005 [IASR 26:261-262 (2005)]

Inside Japan	86
Outside Japan	30
China	12
India	6
Nepal	2
Thailand	1
Myanmar	1
Bangladesh	1
Pakistan	1
Southeast Asia	1
Afganistan	1
Two or more countries	4
Unspecified	2
Total	118

함으로써 돼지가 HEV에 감수성이 있음이 확인되었다. 한편 Meng 등은 1997년 돼지에 E형 간염 바이러스가 존재한다는 사실을 최초로 보고함으로써 돼지가 E형 간염 바이러스의 중요 감염원으로 확인되었다(8). 따라서 돼지 HEV의 존재가 사람의 E형 간염 발생과의 상관성이 의심되면서 많은 연구들이 수행되었다(9). 돈군을 대상으로 한 E형 간염 바이러스에 대한 혈청역학 조사에서 미국, 유럽, 호주, 일본과 같은 선진국도 매우 높은 혈청 양성률을 나타냄으로써 사육되는 돼지에 상당히 높은 비율로 돼지 HEV가 존재하고 있음이 확인되고 있다. 따라서 미국과 일본의 연구진들은 시판되고 있는 간을 수거하여 HEV 감염 여부를 조사하였는데 미국의 경우 10%, 일본의 경우 약 5% 정도의 샘플에서 E형 간염 바이러스가 확인되었다고 하였다(10-13).

국내 한 연구진은 국내 자돈과 사람의 혈청을 대상으로 한 역학조사를 수행하였는데 국내 자돈의 경우도 외국의 사례와 같이 매우 높은 HEV 양성률을 보였고, 다행히도 사람의 혈청은 약 2%의 매우 낮은 양성률을 나타내어 사람에게 대한 위해는 그리 높지 않은 것으로 보고하였다(10-11). 본인은 이러한 선행연구를

바탕으로 국내에서 사육되는 어린 자돈의 간장과 임파절, 비장, 폐장, 소장, 대장 등의 장기에서 돼지 HEV의 존재를 확인한 바 있다(14). 따라서 국내에서 시판되는 돼지 간을 수거하여 지속적으로 돼지 HEV의 감염/오염 여부를 조사하고 있는데 아직까지 양성을 나타내는 샘플은 확인되지 않았다. HEV는 생체에 감염되면 1~2개월 이내에 후유증 없이 자연치유되는 임상적 특징이 있는데, 국내 자돈의 경우 매우 어린 연령에 돼지 HEV에 노출되어 감염이 이루어져 항체를 생성하고, 도축되기 이전에 HEV 감염으로부터 치유가 되는 것으로 추정된다.

미국의 시장에서 판매되는 돼지 간의 10%가 돼지 HEV에 감염/오염되어 있어, 돼지 HEV에 대한 불활화 연구도 보고되어 있다. 돼지 HEV에 감염된 돼지 간을 56°C 조건에서 1시간, 191°C 기름에서 5분, 끓는 물에서 5분간 가열처리 하여 감염력을 유지하는지 조사하였는데, 56°C 1시간 처리한 경우 감염력을 유

지하고 있었으며, 끓는물과 191°C 기름에 5분간 가열할 경우 감염력을 상실하는 것으로 보고되었다(Fig 4)(15). 이는 일반적인 가열조리 과정을 충분히 수행하는 것만으로도 돼지 HEV를 불활화 할 수 있음을 알려주는 자료이다.

IV. 조류 E형 간염(Avian hepatitis E virus, avian HEV)

1999년 Payne 등은 호주 간장과 비장의 종대를 주요 특징으로 하는 big liver and spleen disease (BLS)를 보이는 닭에서 사람의 HEV와 유사한 바이러스의 존재를 최초로 보고 하였다. 이후 미국과 캐나다에서도 감염증상과 비장 종창을 특징으로 하는 Hepatitis-Splenomegaly (HS) syndrome이 보고되기 시작하였다(8, 16-17). 2001년 Haqshenas 등은 HS syndrome을 보이는 닭의 담즙에서 avian HEV를 최초로 분리

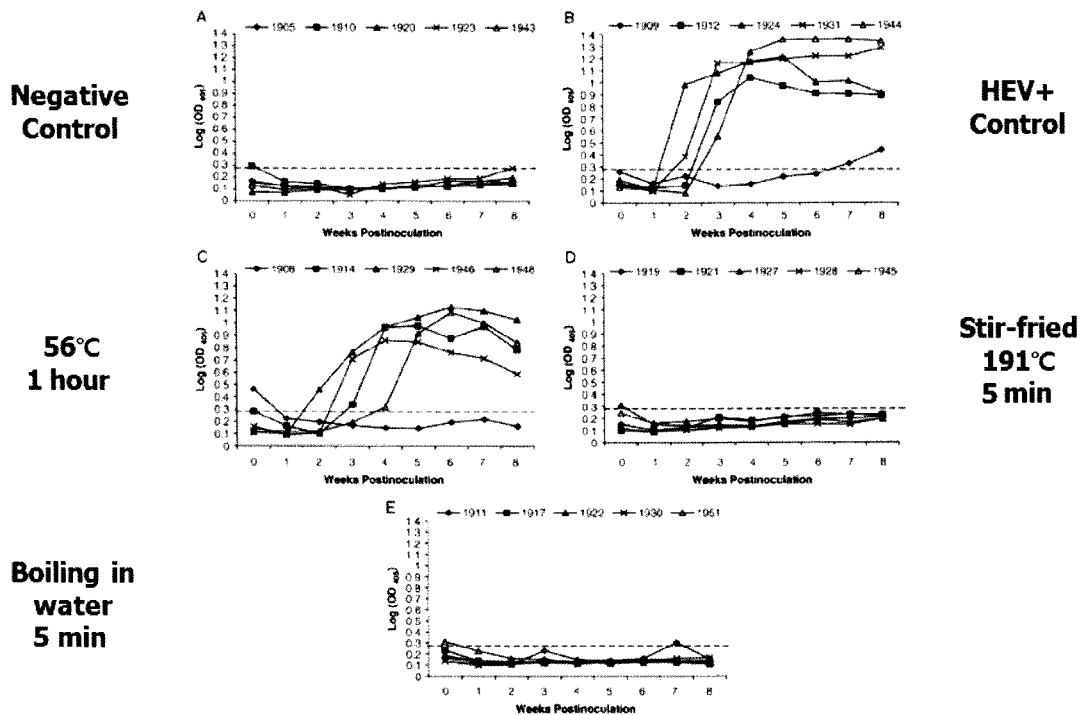


Fig 4. Seroconversion to IgG anti-HEV in inoculated and control pigs. [Reference: International Journal of Food Microbiology (2008) 123: 32-37]



Table 3. Host range and cross-species infection of the hepatitis E virus (HEV) under natural and experimental conditions. [Reference: Veterinary Microbiology (2008) in press]

HEV strains	Natural hosts	Experimental hosts
Genotype 1	Humans	Non-human primates, rats, lambs
Genotype 2	Humans	Non-human primates
Genotype 3	Humans, pigs, deer, mongoose, horse	Non-human primates, pigs
Genotype 4	Humans, pigs	Non-human primates, pigs
Avian HEV	Chickens	Turkey, chickens

동정하였다. 닭에서 분리된 avian HEV는 사람의 HEV와 유전학적 분류에서도 구분되며 항원 특성도 매우 다른 것으로 알려져 있다. 미국에서 분리된 avian HEV는 호주의 BLSV 유전자와 80% 상동성을 보임으로써 미국의 HS syndrome과 호주의 BLS는 HEV의 변종에 의하여 유발되는 것으로 추정되고 있다(8).

Peralta 등은 영국과 스페인에서 avian HEV에 대한 혈청학적 연구에서 avian HEV의 존재 보고하여 세계 각국에서 발생하는 것으로 생각된다. 미국에서는 5개주 76개 계군 1276수 닭을 대상으로 혈청역학을 조사하였는데, 71%의 계군, 30%의 닭에서 avian HEV 양성반응이 관찰되었다. 사람 또는 돼지 HEV와 같이 닭의 혈청학적조사에서도 연령대에 의존적으로 항체 양성율이 높게 관찰되었는데, 18주령 미만의 닭에서는 17%, 18주령 이상의 닭에서는 36%로 항체 양성률이 2배 이상이었다. 이는 계군간의 또는 계군 내에서의 전파가 쉽게 일어나는 것으로 보인다(8).

최근에 avian HEV 분리주를 칠면조에 실험감염을 한 보고가 이루어져 닭 뿐만 아니라 다른 조류에도 감염을 일으킬 수 있음이 확인되었다(Table 3). 그러나 avian HEV는 rhesus monkey 또는 마우스에 실험감염되지 않는다는 사실을 확인함으로써 농장의 서식하는 설치류가 기계적인 전파자의 역할은 할 수 있으나 avian HEV를 전달하는 vector 또는 carrier임은 확인되지 못하였다. avian HEV는 사람 HEV, 돼지 HEV와 같이 중간장벽을 뛰어 넘어 다른 조류에 감염을 시킬 수 있음이 확인되었지만, rhesus monkey와 같은 영장류에 대한 감염을 일으킬 수 없으므로 사람에게

감염을 일으키는 인수공통전염병으로써의 가능성은 낮아 보인다.

V. HEV 예방 및 향후 전망

2007년 Graxo-Smith-Kleine에서 개발한 재조합 HEV vaccine에 대한 임상시험에서 매우 긍정적인 결과가 보고되었으나 사람에게 대한 HEV 백신은 실용화되지 못하였다. 따라서 HEV 백신이 부재한 현실에서는 청결한 생활을 유지하고, 깨끗한 물의 확보, 돼지 간의 생식 또는 부적절한 조리를 지양함으로써 HEV 감염기회를 최소화하는 것이 최선의 예방책이다(18). 특히 양돈수의사, 양돈업자들과 같이 돼지와 잦은 접촉을 유지하는 사람들의 경우 고위험군에 속하므로, 돈육을 자주 취급하는 조리사, 가공업자 등도 주의를 요할 것으로 보인다. Avian HEV의 국내 발생 보고가 없으며, 인수공통감염에 대한 위험도 없는 것으로 보고되고 있다. 그러나 자연계 또는 다른 동물에서 변종 바이러스 출현을 방지하기 위하여 농장에서 배출되는 HEV는 제한할 필요가 있을 것이다.

또한 현재 밝혀진 swine HEV와 avian HEV 이외에도 다양한 종의 가축과 동물의 혈청학적 검사에서 anti-HEV IgG의 존재가 확인되고 있다. 따라서 다양한 동물에 E형 간염 바이러스의 존재를 확인하고, 이에 대한 검사법을 개발할 필요성이 요구된다. 또한 HEV 인체 감염을 예방하기 위하여 백신을 개발하고, 이에 대한 제어법 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Kong SJ, Min SK, Kim IK, Koo H, Park II, Han JP, Lee JY, Kim DY, Lee SJ, Baik GH, Kim JB, Kim DJ. Two cases of acute hepatitis E in patients with hyperthyroidism. *Korean J Gastroenterol.* 47(1):65-71 (2006)
2. Lim JW, Park CS, Ahn JM, Yu MH, Kim TS, Lim YS, Chung SW, Kim GM, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Nine cases of sporadic acute hepatitis E. Korea] *Korean J Hepatol.* 12(2):230-236 (2006)
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirol.* 20:23-31 (1983)
4. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol.* 13(3):145-154 (2003)
5. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 94(18):9860-9865 (1997)
6. Yamane I. Epidemics of Emerging Animal Diseases and Foodborne Infection Problems over the last 5 years in Japan. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1081: 30-38 (2006)
7. Matsuura Y, Suzuki M, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Yokoyama M, Igota H, Yamauchi K, Ishida S, Fukui D, Bando G, Kosuge M, Tsunemitsu H, Koshimoto C, Sakae K, Chikahira M, Ogawa S, Miyamura T, Takeda N, Li TC. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol.* 152(7):1375-1381 (2007)
8. Meng XJ. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.* (2009) in press.
9. Meng XJ. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 278:185-216 (2003)
10. Ahn JM, Kang SG, Lee DY, Shin SJ, Yoo HS. Identification of novel human hepatitis E virus (HEV) isolates and determination of the seroprevalence of HEV in Korea. *J Clin Microbiol.* 43(7):3042-3048 (2005)
11. Ahn JM, Rayamajhi N, Gyun Kang S, Sang Yoo H. Comparison of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction and nested or commercial reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of hepatitis E virus particle in human serum. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 56(3):269-274 (2006)
12. Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, van der Poel WH, Rutjes SA, de Roda Husman AM. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot.* 70(12):2889-2895 (2007)
13. Hepatitis E as of August 2005, Japan. *IASR* 26:261-262 (2005)
14. Choi C, Chae C. Localization of swine hepatitis E virus in liver and extrahepatic tissues from naturally infected pigs by in situ hybridization. *J Hepatol.* 38(6):827-832 (2003)
15. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol.* 123(1-2):32-37 (2008)
16. Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, Read DH, Meng XJ. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J. Gen. Virol.* 82: 2449-2462 (2001)
17. Guo H, Zhou EM, Sun ZF, Meng XJ. Egg whites from eggs of chickens infected experimentally with avian hepatitis E virus contain infectious virus, but evidence of complete vertical transmission is lacking. *J. Gen. Virol.* 88: 1532-1537 (2007)
18. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe Hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J. Infect. Dis.* 188: 944 (2003)